

**„Untersuchungen zur Prüfung der Glucosetoleranz
beim Hanfordschwein“**

Manfred Schuck

1975

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Untersuchungen zur Prüfung der Glucosetoleranz
beim Hanfordschwein

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Schuck
aus München

München 1975



Berichterstatter:

Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

24. 6. 1975

Herrn Prof. Dr. N. Zöllner danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas. Herrn Dr. M. Marshall sei für seine wertvollen Hinweise und für seinen stetigen Einsatz gedankt, die zum Entstehen der Arbeit wesentlich beigetragen haben. Herrn Dr. med. R. Hagen danke ich für die Mitarbeit bei den für die Arbeit notwendigen Operationen.

Einleitung

Schweine haben in ihrem Stoffwechsel sehr viel Ähnlichkeiten mit dem Menschen und gewinnen damit als Versuchstiere in der medizinischen Forschung zunehmende Bedeutung. Diese Ähnlichkeit ist am ausgeprägtesten im Stoffwechsel, im Herz- und Kreislaufsystem, der Haut und in den Verdauungswegen (8,9,13,31,32,33).

Im ersten Teil der Arbeit wurden Grundlagendaten erarbeitet. Untersuchungen am Menschen hatten gezeigt, daß unter anderem Plasmaglucoosespiegel und Plasma-insulinspiegel einem circadianen Rhythmus unterliegen (1,2,14,35,36). Die zitierten Autoren weisen darauf hin, daß es für vergleichbare Ergebnisse unbedingt erforderlich ist, bei Untersuchungen über Hormone den Versuchsbeginn immer auf die gleiche Tageszeit festzusetzen.

Im ersten Teil der Arbeit soll daher gezeigt werden, daß die oben erwähnten circadianen Rhythmen des Plasmaglucose-, Plasmainsulin- und FFS-Spiegels auch beim Miniaturschwein vorliegen. Außerdem wurden in die Untersuchungen einbezogen Plasmacortisol, die Triglyceride, Harnstoff, Kalium und Kreatinin.

Aufgrund der dabei gewonnenen Ergebnisse und der Forderung nach standardisierten Versuchsbedingungen setzten wir

den Beginn unserer im zweiten Teil der Arbeit beschriebenen Infusionsversuche jeweils auf die gleiche Tageszeit fest, nämlich 8⁰⁰.

Der zweite Teil der Arbeit beschreibt Infusionsversuche mit verschiedenen konzentrierten Glucoselösungen am Miniaturschwein.

An unserer Klinik konnte in Infusionsversuchen mit Glucose am Menschen gezeigt werden, daß die Höhe des Plasmaglucosespiegels abhängig ist von der zugeführten Menge Glucose (19,20,21,22,50). Ungeklärt blieb dabei die Frage, inwieweit dabei die Konzentration der Glucoselösung bei der Verwertung eine Rolle spielt. Im Rahmen anderer Versuche wurden an einem Miniaturschwein gleiche Glucosemengen pro Zeiteinheit, aber unterschiedlicher Konzentration, infundiert. Dabei ergab sich, daß der Plasmaglucosespiegel der infundierten Konzentration umgekehrt proportional war, d.h. bei 5%iger Glucose reagierte das Schwein mit dem höchsten, bei 20%iger mit dem niedrigsten Plasmaglucosespiegel. Die Werte bei 10%iger Glucose lagen dazwischen. Dieser Effekt sollte an mehreren Tieren untersucht, gegebenenfalls erhärtet oder widerlegt werden. Des weiteren sollte das Verhalten des Insulinspiegels, der freien Fettsäuren (FFS) und von Triglyceriden, Harnstoff, Kreatinin, Kalium, Bilirubin und Calcium im Plasma untersucht werden.

Teil 1 : Circadiane Rhythmen - Material und Methodik

1. Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an 10 Hanford-Miniaturschweinen durchgeführt.* Es handelte sich um 3 männliche (kastriert) und 7 weibliche Tiere, mit einem Durchschnittsgewicht von 41,7 kg und einem Alter von ca. 5 Monaten. Sie gewöhnten sich rasch an die mit ihnen umgehenden Menschen. Dadurch und durch die unten beschriebene chronische Implantation von Kathetern zur Blutabnahme konnten wir den schwer faßbaren Faktor "Stress" aus der Untersuchung weitgehend eliminieren (vergl. auch 31, 32).

2. Operation

Die Tiere wurden mit einer speziell für Schweine entwickelten Kombinationsnarkose (33) narkotisiert, nachdem sie 18 Stunden nüchtern gehalten wurden. Die Kombination besteht aus dem Hypnotikum und Muskelrelaxans Methomidat (Hypnodil^R, Janssen GmbH, Düsseldorf) und aus dem Sedativum aus der BUTYROPHENONREIHE AZAPERON (STRESNIL^R, Janssen GmbH, Düsseldorf). Von Azaperon wurden 2-4 mg/kg KG intramuskulär injiziert, von Metomidat zur Narkoseeinleitung 10-15 mg/kg KG intraperitoneal. Die Tiere wurden alle mit einem Vorhofkatheter versehen, die jeweils nach einer an unserer Klinik üblichen Methode subkutan zum Rücken verlegt wurden (28, 32, 33). Nach den Operationen erholten sich die Tiere rasch, so daß

* Die Tiere wurden uns dankenswerterweise von der DFG zur Verfügung gestellt.

schon nach wenigen Tagen mit den Versuchen begonnen werden konnte (8,33).

3. Versuchsaufbau

Die Tiere befanden sich während der gesamten Versuchsdauer von 24 Stunden in Einzelställen. Versuchsbeginn jeweils 8⁰⁰.

Verlauf: Beginn der für den Versuch standardisierten Fütterung 2 Tage vorher mit 2 Mahlzeiten: 8⁰⁰ kleine Futtermenge ("Frühstück"), im Durchschnitt 170 g; 15⁰⁰ "Hauptmahlzeit", im Durchschnitt 330 g. Verwendet wurde handelsübliches Schweinemastfutter (DLG-Schweinemastfutter II: 15,6% Rohprotein, 5,9% Zucker, 2,9% Fett, 4,8% Rohfaser).

8⁰⁰ erste Blutabnahme, dann ca. 15 Minuten Fütterung. Weitere Blutabnahmen siehe Tabellen und Diagramme.

15⁰⁰ Blutabnahme, danach 20 Minuten Fütterung. Weitere Blutabnahmen bis 8⁰⁰ morgens (s. Tab.). Wasser erhielten die Tiere ad libitum aus Zapfhähnen.

4. Bestimmungsmethoden

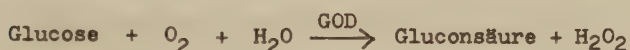
Für die Untersuchungen wurden jeweils 20 ml heparinisiertes Blut (ca. 125 E Liquemin auf 20 ml) abgenommen, sofort zentrifugiert und das Plasma bei -20⁰ C eingefroren. Lediglich die FFS wurden sofort bestimmt.

Glucose:

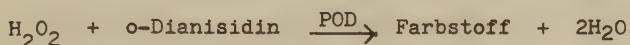
Glucose wurde enzymatisch mit der Glucoseoxydasemethode unter Verwendung der Biochemica-Test-Kombination 15 983

TBAD (Boehringer, Mannheim) bestimmt.

Das glucosespezifische Enzym Glucose-Oxydase (GOD) katalysiert die Oxydation der Glucose zu Gluconolacton, das mit Wasser unter Freisetzung von Wasserstoffperoxyd in Gluconsäure übergeht.



Dieses Wasserstoffperoxyd reduziert mittels Peroxydase (POD) das o-Dianisidin zu einem blauen Farbstoff.



Die Farbstoffintensität der Lösung ist proportional der Glucosekonzentration und kann photometrisch bei 436 nm erfaßt werden.

Insulin:

Radioummunologisch im Triplikат (Doppelantikörpermethode nach Hales und Randle (16) mit einem "Insulin Immunoassay Kit" (Fa. Buchler, Braunschweig)).

FFS:

Im Duplikat nach der Methode von Dole Meinerts.

(Dole, V.P., Meinerts, T.

Microdetermination of long chain fatty acids in plasma and tissue.

J. Biol. Chem. 235, 2595 (1960)).

Cortisol:

Methode nach J. van der Vries (48). Die übrigen Parameter wie Triglyceride, Kalium, Harnstoff-N, Kreatinin,

Calcium, Bilirubin wurden im Autoanalyser des Kliniklabors bestimmt.

Statistische Berechnungen:

Sie wurden sowohl für die Circadianversuche wie auch für die im 2. Teil der Arbeit besprochenen Infusionsversuche nach folgenden Formeln vorgenommen:

n = Fallzahl

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \quad \text{Mittelwert}$$

$$s_x = \sqrt{\frac{s(\bar{x} - x)^2}{n - 1}} \quad \begin{array}{l} \text{Standardabweichung} \\ \text{des Einzelwertes } x \end{array}$$

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}} \quad \begin{array}{l} \text{Standardabweichung} \\ \text{des Mittelwertes } \bar{x} \end{array}$$

$$V_k = \frac{s_x}{\bar{x}} \cdot 100 \quad \text{Variationskoeffizient in \%}$$

Signifikanzrechnungen:

Vergleich der Varianzen:

mit der F-Verteilung nach Fischer:

$$F = \frac{s_{x_1}^2}{s_{x_2}^2}$$

Vergleich der Mittelwerte:

mit dem t-Test nach Student:

bei signifikant verschiedenen Varianzen:

$$t = \frac{\bar{x} - x}{\sqrt{\frac{s_{x_1}^2}{n_1} - \frac{s_{x_2}^2}{n_2}}}$$

bei nicht signifikant verschiedenen Varianzen:

$$t = \frac{\bar{x} - x}{\sqrt{\frac{s_{x_1} + s_{x_2}}{n_1 + n_2 - 2} \cdot \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Signifikanzzahlen:

für den einseitigen Test: $\alpha = 0,01$ bzw. $0,05$

für den Test auf Nichtnormalität: $\alpha = 0,2$

Die P-Werte wurden in den "Wissenschaftlichen Tabellen",
Documenta Geigy (Basel), abgelesen.

Ergebnisse - 24-Stundenversuche (Circadiane Rhythmen)

Glucose (siehe dazu Tab. 1)

Der Plasmaglucosespiegel steigt postprandial im Verlauf einer halben Stunde auf einen Maximalwert an. Nach dem "Frühstück" relativ stärker (25 mg%) als nach der "Hauptmahlzeit" (20 mg%). Allerdings erreicht der Plasmaglucosespiegel seinen Ausgangswert bis zur Hauptmahlzeit nicht, so daß er nach der Hauptmahlzeit ein absolut höheres Maximum hat. Auch während des Nachmittags und der Nacht bis morgens um 6⁰⁰ ist der Plasmaglucosespiegel höher als der 8⁰⁰-Wert, der erst in der Zeit zwischen 6⁰⁰ und 8⁰⁰ erreicht wird.

Insulin (Tab. 2)

Der Plasmainsulinspiegel steigt innerhalb einer halben Stunde sowohl nach dem "Frühstück", wie auch nach der "Hauptmahlzeit" auf einen identischen Maximalwert an. Auch hier nach beiden Mahlzeiten kein Abfallen auf die Morgennüchternwerte, die wie beim Plasmaglucosespiegel erst im Zeitraum zwischen 6⁰⁰ und 8⁰⁰ erreicht werden. Bemerkenswert ist ein jeweils 4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme auftretender, abermaliger Anstieg des Plasmainsulinspiegels, vormittags um 45 μ U/ml, nachmittags um 28 μ U/ml im Mittel.

Freie Fettsäuren (Tab. 3)

Die freien Fettsäuren (FFS) zeigen in ihrem Verlauf einen starken postprandialen Abfall auf ca. 50% der

Ausgangswerte innerhalb einer Stunde und einen anschließenden langsamen Anstieg, der bis zur "Hauptmahlzeit" die Ausgangswerte erreichen läßt, nach dieser aber so langsam ist, daß selbst bis 1⁰⁰ nachts die Ausgangswerte nicht erreicht werden. Von diesem Zeitpunkt an fallen die FFS nochmals leicht ab, so daß die Nüchternwerte des vergangenen Morgens nicht erreicht werden.

Triglyceride (Tab. 4)

Die Triglyceride steigen postprandial jeweils im Verlauf von 4 Stunden auf ein Maximum an. Nach dem "Frühstück" fallen sie jedoch bis zur Nachmittagsfütterung wieder auf die Ausgangswerte, wohingegen der 19⁰⁰-Wert bis 1⁰⁰ nachts gehalten wird und erst dann auf die Morgenwerte abfällt.

Harnstoff (Tab. 5)

Die Harnstoffwerte steigen postprandial innerhalb 4 Stunden an und fallen bis zur "Hauptmahlzeit" nur auf 113% des Ausgangswertes zurück. Nach der "Hauptmahlzeit" steigen die Werte weiter bis auf 136% an und fallen erst in der zweiten Nachthälfte auf die Ausgangswerte zurück.

Cortisol (Tab. 6)

Die Plasmacortisolwerte fallen von ihrem höchsten Punkt um 8⁰⁰ in der ersten Tageshälfte langsam, in der zweiten schnell und in der ersten Nachthälfte

wiederum langsam bis auf den niedrigsten Wert um 1^{00} ab, um dann wieder steil bis auf den 8^{00} -Wert anzu-
steigen.

Diskussion

=====

Der Plasmaglucoosespiegel erreicht die Nüchternwerte des Morgens bis zur Nachmittagsfütterung nicht. Im Gegensatz dazu ist der Plasmainsulinspiegel bereits 4 Stunden nach der Morgenfütterung wieder auf den Ausgangswert zurückgefallen. Außerdem steigt die Plasmaglucosekonzentration nach der kleinen Futtermenge am Morgen um 25 mg/100 ml, hingegen nach der fast doppelten Futtermenge am Nachmittag nur um 20 mg/100 ml, allerdings auf absolut höhere Werte, was aber auf die oben erwähnten, direkt präprandial unterschiedlichen Ausgangswerte zurückzuführen sein dürfte.

Insgesamt liegen die Plasmaglucosewerte nach der zweiten Fütterung etwas höher als nach der ersten. Die Summe aller Bestimmungen zwischen 8^{30} und 15^{00} liegt 11,5% niedriger als die Summe der Bestimmungen zwischen 15^{30} und 19^{00} . Marshall et al. (31) fanden einen Unterschied von 5%, was aber wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß diese Versuche mit jeweils gleichen Futtermengen bei beiden Fütterungen durchgeführt wurden. Diese Autoren führen den Unterschied darauf zurück, daß vor der zweiten Fütterung die

Nüchternwerte noch nicht wieder erreicht waren. Bei unseren jetzigen Versuchen wird dieser Unterschied noch durch die doppelte Futtermenge verstärkt.

Daß die Plasmaglucoosespiegel nachmittags erst 1 1/2 Stunden später als vormittags auf konstante Werte abfallen, dürfte auf die doppelte Futtermenge bzw. die daraus resultierende längerdauernde Nährstoffresorption aus dem Darm zurückzuführen sein.

Der Plasmaglucoosespiegel bleibt während der ganzen Nacht erhöht und fällt erst zwischen 6⁰⁰ und 8⁰⁰ auf den Nüchternwert zurück. In Zusammenhang mit den in der Nacht abfallenden Triglyceridwerten und den ansteigenden Cortisolwerten spricht dieser Befund für eine Steigerung der Gluconeogenese auf Kosten der Triglyceride während des 2. Teiles der Nacht (2,15, 18,24,25). Offen blieb auch bei diesen Autoren die Frage, woher der relativ gesteigerte Glucosebedarf in diesem Zeitraum herrührt.

Im Gegensatz zum Menschen erreichen beim Miniaturschwein der Plasmaglucoosespiegel und der Plasma-insulinspiegel gleich schnell ihr Maximum nach einer halben Stunde (17,30). Übereinstimmend mit Untersuchungen am Menschen ist jedoch, daß der morgendliche Insulinanstieg relativ stärker ist als am Nachmittag (17,30,40) bei allerdings gleichem absoluten Anstieg.

Ebenso entspricht der stark verzögerte Abfall des Plasmainsulinspiegels am Nachmittag, der bis Mitternacht dauert, den Verhältnissen beim Menschen (1,2).

Der Quotient Plasmainsulin / Plasmaglucoſe liegt nach der Morgenfütterung höher als nach der Nachmittagsfütterung. Eine Erklärungsmöglichkeit liegt in den um 34% niedrigeren Cortisolwerten am Nachmittag. Miles et al. (35) konnten nachweisen, daß Cortisol die glucoseinduzierte Insulinsekretion erhöht. Malherbe et al. (30) weisen bei ähnlichen Ergebnissen auch auf die morgens höheren Cortisolwerte hin, führen deren Wirkung jedoch darauf zurück, daß sie zu einer erhöhten Resistenz gegen die Insulinwirkung führen.

Die zweite Erklärungsmöglichkeit zeigten Aparitio et al. (1) und Gagliardino et al. (14): Nach ihren Befunden führten orale Glucosebelastungen bei gesunden Probanden zu verschiedenen hohen Plasmaglucoſespiegeln, je nachdem zu welchen Tageszeiten die Versuche durchgeführt wurden. Diese Autoren führen die Ergebnisse auf einen circadianen Wechsel der β -Zellsensibilität des Pankreas auf Glucosereize zurück und weisen darauf hin, daß es gerade bei endokrinologischen Untersuchungen von großer Bedeutung für die Verwertbarkeit der Ergebnisse ist, daß auch die zeitlichen Versuchsbedingungen standardisiert sind.

Die freien Fettsäuren zeigen den, von anderen Autoren am Menschen beschriebenen (2,17,18) typischen Verlauf mit einem starken Abfall postprandial innerhalb einer Stunde und einer anschließenden langsamen Rückkehr zu den Ausgangswerten. Nach der großen Futtermenge steigen sie langsamer an. Es zeigt sich ein gegensätzliches Verhalten von Insulin- und FFS-Spiegeln und bestätigt die bekannte antilipolytische Wirkung des Insulins (7,11,27,15).

Der postprandiale Triglyceridanstieg dürfte größtenteils auf der direkten Resorption kurzkettiger Triglyceride beruhen. Mit Normalisierung des Insulinspiegels und mit dem Beginn des steileren Anstiegs der FFS am Vormittag korreliert eine zunehmende Spaltung von Triglyceriden und damit ein Rückgang auf die Triglycerid-Ausgangswerte (2,11,15,24,25). Bei doppelter Nahrungsmenge steigen die Triglyceridwerte in der gleichen Zeit auf den gleichen maximalen Wert an, fallen aber im Gegensatz zu vormittags erst nach weiteren 6 Stunden langsam ab. Zum Teil resultiert dies wohl aus den zu dieser Zeit niedrigen Cortisol- und erhöhten Insulinspiegeln (11,27). Möglicherweise halten sich in diesem Zeitraum lipogenetische und lipolytische Wirkungen die Waage (2,5,24,27).

Der Kurvenverlauf der Harnstoffwerte scheint rein nahrungsabhängig zu sein. Der Anstieg bei doppelter Futtermenge ist wesentlich stärker als nach dem Frühstück.

Die Cortisolwerte sind am Miniaturschwein offenbar dem gleichen circadianen Rhythmus unterworfen wie beim Menschen (14,35,45,39).

Aus dem Verlauf der Kaliumwerte läßt sich sowohl auf eine Cortisol- wie auch auf eine Insulinwirkung schließen:

Da Cortisol die Kaliumausscheidung erhöht (mineralocorticoide Wirkung) (27), wäre der kontinuierliche Anstieg des Serumkaliums von 9⁰⁰ bis 1⁰⁰ nachts in Verbindung zu bringen mit dem ebenso kontinuierlichen Abfall des Serumcortisols und der Abfall der Serumkaliumwerte von 1⁰⁰ bis 8⁰⁰ mit dem Anstieg des Cortisols in der selben Zeit.

Da Insulin verstärkt Kalium in die Zellen transportiert und damit zu einer Verminderung desselben im Blut führt (27), könnte der jeweilige Abfall der Serumkaliumwerte postprandial während einer Stunde mit dem starken Insulinanstieg in dieser Zeit in Verbindung gebracht werden. Untermauert würde diese These auch durch die Tatsache, daß bei dem relativ stärkeren Insulinanstieg nach der Morgenfütterung die Kaliumwerte wesentlich stärker abfallen, als

dies nach der Nachmittagfütterung der Fall ist, wo die Insulinwerte relativ weniger ansteigen.

Teil 2 : Infusionsversuche - Material und Methodik =====

1. Tiermaterial

Für diese Versuche standen uns ebenfalls Hanford-Miniaturschweine zur Verfügung.* Es handelte sich um 3 männliche Tiere (kastriert), mit einem durchschnittlichen Gewicht von 47,6 kg, entsprechend einem Alter von ca. 6 Monaten.

2. Operationen

Auch diese Tiere wurden unter der gleichen "Narkose" (33) operiert und mit einem Vorhofkatheter und einem Katheter in der Vena cava inferior versehen, die beide subkutan zum Rücken verlegt wurden (28,32).

3. Versuchsaufbau

An jedem einzelnen Tier wurden jeweils im Abstand von 3 Tagen die Infusionen durchgeführt. Die Reihenfolge der verschiedenen Glucosekonzentrationen (5%, 10%, 20%) wurde bei jedem Tier vertauscht:

	1.Tag	4.Tag	7.Tag
Tier 1	10 %	5 %	20 %
Tier 2	20 %	10 %	5 %
Tier 3	5 %	10 %	20 %

* Auch diese Tiere wurden uns von der DFG zur Verfügung gestellt.

Es wurden also insgesamt 9 Infusionsversuche durchgeführt. Infundiert wurde in den Vorhofkatheter, die Blutabnahmen erfolgten aus dem Cavakatheter. Infundiert wurde mit einer Infusionspumpe, die eine exakte Dosierung pro Zeiteinheit ermöglichte. Es wurde immer exakt infundiert, was besagt, daß in gleicher Zeit von der doppelt konzentrierten Lösung nur halb so viel Flüssigkeitsmenge infundiert wurde wie von der schwächer konzentrierten.

Die Versuche wurden immer morgens um acht Uhr begonnen, nachdem das Tier eine exakt 18-stündige Nüchternperiode hinter sich hatte. Auf die Bedeutung der immer gleichen Tageszeit bei Versuchsbeginn für die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde im ersten Teil der Arbeit hingewiesen. Das Tier befand sich während des Versuches in einer Käfigwaage.

Der Versuch lief über jeweils sieben Stunden, wobei die Infusion nach einer Ruhestunde begonnen wurde und fünf Stunden dauerte. Eine Stunde nach Abbruch der Infusion wurde nochmals Blut abgenommen (siehe Tabellen und Abbildungen).

Ergebnisse der Infusionsversuche

=====

Glucose

Die mittleren Plasmaglukosewerte steigen nach Infusionsbeginn steil innerhalb einer halben Stunde auf einen

Gipfelpunkt an, um sich dann nach einem leichten Abfall während der nächsten halben Stunde auf ein "steady state" einzupendeln. Nach Abbruch der Infusion fallen sie im Verlauf einer halben Stunde auf Werte ab, die ca. 20 mg/100 ml unter den Anfangswerten liegen. Die Werte bei Infusionen mit 10%iger Glucose liegen jeweils am höchsten, nach unten gefolgt von denen bei 20%iger und 5%iger Glucose.

Insulin

Der Plasmainsulinspiegel erreicht bei Infusion von 10%iger und 20%iger Glucose in zeitlicher Korrelation zum Plasmaglucosespiegel sein Maximum nach einer halben Stunde, um aber im Unterschied zu den Plasmaglucosespiegeln erst nach einer weiteren halben Stunde etwas abzufallen. Im Gegensatz dazu führt die Infusion von 5%iger Glucose erst nach einer Stunde zu einem maximalen Insulinwert, der dann aber schnell wieder abfällt. Nach dem anfänglichen Überschießen pendeln die Plasmainsulinspiegel um einen Wert bei 125 μ U/ml, also über 3x höher als die Ausgangswerte (35 μ U/ml). Nach Abbruch der Infusion fallen die Werte auf einen Stand, der nur minimal unter den Ausgangswerten liegt. Unterschiedliches Reagieren der Plasmainsulinspiegel aufgrund der infundierten verschiedenen Glucosekonzentrationen läßt sich nur in den ersten 1 1/2 Stunden nach Infusionsbeginn feststellen: 1/2 Stunde nach Infusionsbeginn führt die 20%ige Glucose zu den höchsten

Plasmainsulinspiegeln, nach unten gefolgt von 10%iger und dann der 5%igen Glucose. 5%ige Glucose führt erst nach einer Stunde zu einem maximalen Insulinwert, wohingegen bei 10%iger Glucose die Plasmainsulinspiegel zu diesem Zeitpunkt schon wieder abfallen und bei 20%iger noch konstant auf dem Maximum sind.

FFS

Die Plasmaspiegel der FFS verhalten sich, was ihren Verlauf während der Infusionsperiode und der einstündigen Ruhephase post infusionem betrifft, bei den verschiedenen Glucosekonzentrationen gleich: in den ersten 1 1/2 Stunden nach Infusionsbeginn ein Abfall auf 50% der Ausgangswerte, in den zweiten 1 1/2 Stunden um weitere 22% auf 28% der Ausgangswerte, um dann im weiteren Verlauf von zwei Stunden bis zum Ende der Infusionsperiode auf exakt konstanten Werten zu bleiben. Nach Abbruch der Infusionen steigen die FFS auf 102% der Ausgangswerte an, wobei der stärkste Anstieg bei Infusion von 5%iger Glucose zu verzeichnen ist, während die Werte bei 10%iger und 20%iger Glucoseinfusion keine Unterschiede zeigen. Statistisch ist aufgrund der geringen Versuchszahl keine Signifikanz ($p = 0,1$) des Anstieges der FFS-Werte post infusionem festzustellen.

Im Einzelpaarvergleich ergibt sich jedoch ein hochsignifikanter ($p < 0,0005$) Anstieg der FFS-Werte nach

Infusion von 5%iger Glucose, verglichen mit den Werten nach Infusion von 10%iger und 20%iger Glucose. Im "steady state" zwischen der 4. Stunde nach Infusionsbeginn und Infusionsende sind bei 5%iger Glucose doppelt so hohe FFS-Werte zu finden wie bei 10%iger. Die FFS-Werte bei 20%iger Glucose bewegen sich zwischen den vorher Erwähnten.

Triglyceride

Die Plasmaspiegel verhalten sich im Verlauf der Infusion gleich: Nach Infusionsbeginn im Verlauf der ersten Stunde ein Abfall auf 87% der Ausgangswerte, sodann bis Infusionsende ein konstanter Verlauf auf gleichen Werten. Lediglich in der Ruhepause nach Infusionsende steigen die Werte bei 10%iger Glucose steiler an bis auf Werte, die leicht über den Anfangswerten liegen, wohingegen sich die Werte bei den anderen Konzentrationen nach Infusionsende fast konstant halten.

Kalium, Natrium

Festzustellen ist ein initial starker Abfall der Plasmakonzentrationen nach Infusionsbeginn, und zwar abhängig von der infundierten Glucosekonzentration und damit wohl von der zugeführten Flüssigkeitsmenge. Bei 5%iger Glucoseinfusion fällt der Plasmaspiegel von Kalium und Natrium signifikant ab ($p < 0,05$), wohingegen der Abfall der Plasmaspiegel von Natrium und Kalium bei Infusion von

10%iger und 20%iger Glucose keine statistische Signifikanz erkennen läßt.

Harnstoff-N

Der Serumharnstoffspiegel erfährt im Verlauf der gesamten Infusionsperiode einen stetigen Abfall, um in der Ruhepause nach Infusionsende konstant zu bleiben.

Bilirubin

Aus dem Kurvenverlauf und den Einzelwerten sind keine Veränderungen festzustellen außer, daß es sich um Minimalwerte handelt.

Diskussion

=====

Kritische Punkte der Versuche waren:

- a) die Unnatürlichkeit derartig langer parenteraler Belastungen mit einem Monosaccharid,
- b) die zu geringe Versuchszahl, um biologische Schwankungen auszuschließen.

Der starke Anstieg der Glucosewerte und das sich anschließende Einpendeln auf ein "steady state" stimmt mit den Ergebnissen überein, die am Menschen unter vergleichbaren Bedingungen erhoben wurden (19,20,21,22). Die zitierten Untersucher änderten allerdings nicht die

Konzentration der Lösungen, sondern die pro Zeiteinheit infundierte Menge und kamen zu den postulierten Ergebnissen, daß die Plasmaglucoosespiegel mit der applizierten Glucosemenge korrelieren (19,20,22,50). Bei unseren Versuchen wiederum ist interessant, daß die 10%ige Glucose zu den höchsten Plasmaglucoosespiegeln führt ($p < 0,05$) und nicht die 20%ige, wie es zu erwarten wäre, wollte man die Verdünnungsfaktoren als Erklärung anführen. Dies ist jedoch nicht möglich, da der Hämatokrit keine bei den verschiedenen infundierten Flüssigkeitsmengen eventuell zu erwartenden unterschiedlichen Werte zeigt. Daß die 5%ige Glucose die niedrigsten Plasmaglucoosespiegel ergibt, würde in dieses Bild passen. Daß die 20%ige Glucose jedoch niedrigere Werte ergibt als die 10%ige, wäre dahingehend zu erklären, daß die stärkere Konzentration, die für die Regulierung des Plasmaglucoosespiegels zuständigen Rezeptoren stärker stimuliert als die schwächere, was aber wiederum bedeuten würde, daß diese Rezeptoren sehr nahe dem Infusionsort liegen müßten. Statistisch konnte hier aufgrund der geringen Versuchszahl keine Signifikanz ($p < 0,2$) festgestellt werden.

Betrachtet man die Kurvenverläufe bei jeweils einem Versuchstier gesondert, kommt auch noch der Effekt der Reihenfolgevertauschung zum Tragen:

Bei Tier 45 (10% - 5% - 20%) führt die initial infundierte 10%ige Glukose zu einem wesentlich stärkeren Glucoseanstieg und höherem "steady state" - Spiegel als die im Abstand von jeweils 3 Tagen nachfolgenden Infusionen von 5%iger und 20%iger Glucose.

Bei Tier 47 führt wiederum die initiale Infusion (in diesem Falle 20%) zu den höchsten Werten, während die folgenden Infusionen von 10%iger und 5%iger Glucose keine Unterschiede untereinander erkennen lassen.

Bei Tier 48 führt die initiale 5%ige Glucose nicht zum gleichen Effekt, vielmehr ist bei allen drei Konzentrationen kein Unterschied in den Glucosewerten festzustellen. Die Fragestellung der Arbeit ist bei diesen Befunden dahingehend zu beantworten, daß jede initiale Glucosebelastung die Regulationsmechanismen stimuliert und daß dies offensichtlich über mehrere Tage wirkt, so daß nachfolgende Infusionen, unabhängig von ihrer Konzentration, nicht mehr zu so hohen Plasmaglucosespiegeln führen können.

Nach diesen Ergebnissen müßte man also bei Glucosetoleranztesten am Menschen einkalkulieren, daß die Glucosewerte allein schon durch diesen Effekt an aufeinanderfolgenden Tagen zunehmend niedriger ausfallen. Dies entspricht den Angaben von Butterfield (6).

Unklar bleibt, warum bei initial 5%iger Glucose, sofern man nicht biologische Schwankungen annehmen wollte (die bei der geringen Versuchszahl keineswegs ausgeschlossen werden können), dieser Stimulationsmechanismus nicht oder zu wenig in Gang kommt. Wie schon oben gesagt, ließe sich zur Erklärung nur anführen, daß extrem konzentrierte Lösungen die für diese Reaktionen zuständigen Rezeptoren stärker stimulieren (s.o.).

Bei Betrachtung der Plasmainsulinspiegel fällt auf, daß die infundierte 5%ige Glucose die Insulinsekretion am wenigsten stimuliert, aber doch nicht zu den höchsten, sondern den niedrigsten Plasmaglucosespiegeln führt. Da aufgrund der Hämatokritwerte die Verdünnung keine Rolle spielen kann, muß angenommen werden, daß andere Regulationsmechanismen zum Tragen kommen, z.B. eine verstärkte Glucosurie, verbunden mit einer starken Diurese aufgrund der starken Auffüllung des Kreislaufsystems mit Flüssigkeit. Bei Infusion von 20%iger Glucose wird die Insulinsekretion stärker stimuliert als bei 10%iger und führt dann zu niedrigeren Plasmaglucosespiegeln als bei der 10%igen Glucose. Aufgrund der geringen Fallzahl war eine statistische Auswertung nicht möglich ($p < 0,1$).

Die Freisetzung der FFS, die im Hungerzustand wegen der Aufspaltung der Neutralfette zur Energiebereit-

stellung erhöht ist, wird in Anwesenheit von Glucose gehemmt, besonders stark aber durch Glucose und Insulin gleichzeitig (5,15,22,38,42,50). Durch Insulin wird eine Lipoproteinlipase aktiviert, die Triglyceride spaltet und die FFS dann im Fettgewebe wieder in Triglyceride einbaut (4,22,42). Außerdem inaktiviert Insulin die Triglycerid-Lipase über eine Hemmung der Adenylcyclase. Dies erklärt die Abnahme der FFS bei Glucosebelastung (24,38,47). Der sehr starke Anstieg der FFS nach Versuchsende stimmt mit den Ergebnissen bei intravenösen Glucosetoleranztests am Menschen überein (6, 42,49) und müßte als gegenregulatorischer "overshoot" gewertet werden. Eventuell spielt auch eine Rolle, daß die Glucosewerte 20 mg/100 ml unter den Anfangswerten liegen.

Bei oralen Glucosebelastungen mit verschiedenen Mengen am Menschen (6,7) wurden ähnliche Befunde erhoben, wobei bei einer oralen Glucosebelastung mit 30 g die FFS-Werte nach einem mäßigen Abfall auch auf fast die doppelten Ausgangswerte ansteigen, ein Effekt, der auch bei 50 g Glucose noch - allerdings nicht mehr so stark - ausgeprägt ist und bei noch höheren Dosen nicht mehr zu beobachten ist.

Die Werte der Triglyceride differieren in ihrer absoluten Größe bei den verschiedenen Glucosekonzentrationen

sehr stark und zwar nicht erst nach Infusionsbeginn, sondern auch schon in den Leerwerten. Man muß also doch annehmen, daß die Tiere in unterschiedlichem Nüchtern- und Ernährungszustand waren und daß auch spontan starke Streuungen eine Rolle spielen, die nur durch eine größere Versuchszahl eliminiert werden könnten.

Bei den Kalium- und Natriumspiegeln fällt auf, daß der Abfall der Plasmakonzentration in der Stärke abhängig ist von der infundierten Konzentration und damit von der Flüssigkeitsmenge. Festzustellen ist der signifikant stärkere Abfall der Plasmakonzentrationen von Kalium und Natrium bei Infusion von 5%iger Glucose ($p = 0,05$), gegenüber denen bei 10%igen und 20%igen Glucoseinfusionen ($p = 0,1$). Da der Hämokrit keine Unterschiede zeigt, muß dieser Effekt auf einen stärkeren Verlust aufgrund einer gesteigerten Diurese zurückgeführt werden.-Auf diese vermehrte Diurese weist auch der Plasmaharnstoffspiegel hin, der im Verlauf der gesamten Infusionsperiode einen stetigen Abfall erfährt.

Bei den Serumkaliumwerten dürfte auch zum Tragen kommen, daß Insulin vermehrt Kalium in die Zellen einschleust und so zu einer Verminderung im Serum führt.

Zusammenfassung

=====

- 1) Es wurden an 10 Miniaturschweinen 24-Stundenversuche unternommen mit einem kleinen "Frühstück" und einer "Hauptmahlzeit". Untersucht wurden dabei die circadianen Schwankungen von Glucose, Insulin, FFS, Triglyceriden, Harnstoff, Kalium, Natrium, Cortisol, Bilirubin und Kreatinin im Plasma.

- 2) An 3 Tieren wurden Infusionsversuche mit Glucoselösungen verschiedener Konzentrationen durchgeführt, wobei die Menge Glucose pro Zeiteinheit jeweils konstant gehalten wurde. An jedem Tier wurden nacheinander die 3 verschieden konzentrierten Lösungen infundiert (5%, 10%, 20%). Die 10%ige Glucoseinfusion führt zu deutlich höheren Plasmaglucosespiegeln als die 20%ige und 5%ige. Weiterhin wurden untersucht und diskutiert die Werte von Insulin, FFS, Triglyceriden, Kalium, Natrium, Harnstoff und Bilirubin im Plasma.

- 3) Insgesamt wurde die Eignung des Miniaturschweines für spezielle Stoffwechsel- und Hormonuntersuchungen bestätigt.

ages-
Zeit
Tier-
Nr.

PLASMAINSULIN ($\mu\text{U/ml}$)

	8 ⁰⁰	Futter	8 ³⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	11 ⁰⁰
1	51	150	250	250	250	250	250
2	30	100	250	250	79	57	38
3	16	150	102	111	38	107	22
4	3	100	33	60	44	21	20
5	33	200	73	80	78	37	43
6	230	200	250	250	250	160	180
7	250	200	250	250	250	250	250
8	42	200	250	250	250	220	90
9	78	200	250	250	250	250	250
10	46	200	250	91	200	250	250
$\bar{x}_{(n=8)}$	37,3	170	167,7	167,7	148,6	149,0	120,4
s_x	22,8	43,2	85,8	85,8	95,9	96,5	105
$s_{\bar{x}}$	8,0	13,3	27,1	27,1	30,3	30,5	33,4
v_k	61,0	24,8	46,6	46,6	56,8	60,2	75,9
$\bar{x}_{(n=10)}$	77,9	170	184,2	184,2	168,9	160,2	139,3

PLASMAGLUCOSE (mg/100ml)

Zeit	8 ⁰⁰	8 ³⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	11 ⁰⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰
Tier								
1	103	124	127	96	108	108	103	102
2	96	124	127	103	113	108	102	99
3	83	116	111	97	111	109	113	95
4	96	112	111	112	108	96	103	129
5	81	100	73	81	60	85	87	110
6	88	83	85	94	92	85	92	81
7	84	104	126	110	80	124	88	76
8	88	115	104	87	113	108	79	88
9	91	92	115	119	96	94	112	90
10	73	132	91	100	102	102	117	94
$\frac{s}{\bar{x}}_{(n=8)}$	88,87	114,37	107,37	39,37	101,37	101,25	102,0	100,87
s_x	9,69	13,18	18,2	12,36	17,71	8,79	13,1	13,35
$s_{\bar{x}}$	3,43	4,67	6,45	4,38	6,28	3,11	4,64	4,73
v_k	10,0	11,0	16,0	12,0	17,0	8,0	12,0	13,0
$\bar{x}_{(n=10)}$	88,33	110,2	107,0	99,9	98,3	101,9	102,3	96,1

12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰	Futter	15 ³⁰	16 ⁰⁰	16 ³⁰	17 ⁰⁰
118	250	250	250	250	250	55	64
41	110	40	200	60	250	250	205
18	29	20	250	136	72	70	38
18	20	48	200	190	109	24	23
51	117	31	400	115	170	60	114
230	250	250	400	250	250	220	220
250	250	250	400	250	250	250	250
42	70	47	400	250	250	250	250
90	97	101	400	250	230	165	250
43	76	33	400	100	74	188	250
52,6	96,1	71,2	330	168,8	175,6	132,7	149,2
84,8	90,4	101,0	91,9	75,5	77,4	91,8	95,8
26,8	28,6	31,9	29,0	23,8	24,5	29,0	30,3
94,1	71,2	94,3	27,8	40,8	40,6	59,9	57,6
90,1	126,9	107,0	330	185,1	190,5	153,2	166,4

15 ⁰⁰	15 ³⁰	16 ⁰⁰	16 ³⁰	17 ⁰⁰	18 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰	23 ⁰⁰
96	153	128	114	123	114	118	119	107
122	123	124	128	107	120	114	110	120
108	131	137	127	130	113	79	127	117
111	140	121	120	129	120	101	117	118
69	98	100	75	73	85	96	129	92
71	98	87	58	81	81	90	87	102
92	116	92	70	85	108	110	105	56
98	100	113	113	100	94	113	113	96
96	125	98	100	71	65	85	52	88
98	100	123	119	104	96	104	100	83
99,75	121,25	118,0	112,0	104,62	100,87	101,25	108,37	103,75
15,44	20,4	13,52	17,36	23,1	19,51	14,01	24,6	16,89
5,47	7,23	4,79	6,15	8,19	6,91	4,96	22,0	5,84
15,0	16,0	11,0	15,0	22,0	19,0	13,0	22,0	15,0
96,1	118,4	112,3	102,4	100,4	99,6	101,0	105,9	98,9

18 ⁰⁰	19 ⁰⁰	21 ⁰⁰	23 ⁰⁰	1 ⁰⁰	3 ⁰⁰	6 ⁰⁰	8 ⁰⁰
83	48	64	72	28	36	23	43
47	42	80	61	11	95	27	36
51	21	70	74	69	51	38	13
19	12	16	20	20	23	17	16
33	125	54	46	39	78	56	26
238	250	200	240	200	250	250	114
130	250	84	113	117	78	56	32
250	53	148	139	14	13	40	18
250	176	198	169	88	113	92	42
150	106	197	176	183	128	170	24
111,6	72,9	103,2	94,6	56,5	66,9	57,9	27,2
93,3	90,1	68,3	69,0	69,6	68,7	75,7	29,2
29,5	28,5	21,6	21,8	22,0	21,7	23,9	9,2
73,9	83,1	61,6	62,2	90,5	79,6	98,4	80,2
126,1	108,3	111,0	111,0	76,9	86,3	76,9	36,4

1 ⁰⁰	3 ⁰⁰	6 ⁰⁰	8 ⁰⁰
102	114	90	106
122	90	121	120
94	115	101	115
112	121	106	74
104	81	102	73
96	100	83	62
104	92	70	68
96	108	113	75
108	108	108	87
108	81	98	96
105,75	102,25	104,87	93,25
8,97	15,9	9,5	18,94
3,18	15,0	3,36	6,71
8,0	15,0	9,0	20,0
104,0	101,0	99,2	87,6

FFS (mval/l)

Tier	Zeit							
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1	0,28	0,19	0,41	0,55	0,28	0,38	0,51	0,41
2	0,6	0,16	0,41	0,60	0,28	0,50	0,73	0,35
3	0,35	0,13	0,32	0,54	0,09	0,47	0,47	0,38
4	0,25	0,16	0,25	0,41	0,19	0,41	0,44	0,35
5	1,06	0,40	0,27	0,64	0,20	0,27	0,49	0,49
6	0,64	0,33	0,20	0,73	0,23	0,20	0,33	0,73
7	0,67	0,38	0,20	0,65	0,26	0,20	0,26	0,26
8	0,40	0,20	0,40	0,40	0,20	0,20	0,40	0,40
9	0,53	0,26	0,26	0,20	0,20	0,26	0,40	0,40
10	0,33	0,20	0,33	0,53	0,33	0,20	0,40	0,40
$\bar{x}$	0,51	0,24	0,31	0,53	0,23	0,31	0,44	0,42
s_x	0,24	0,10	0,098	0,15	0,07	0,12	0,12	0,12
$s_{\bar{x}}$	0,08	0,03	0,03	0,05	0,02	0,04	0,04	0,04
V_k	48,11	40,15	26,82	29,2	29,36	39,0	28,31	29,8

TRIGLYZERIDE (mg/100ml)

	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
1	40	50	40	40	50	40
2	30	50	30	65	40	35
3	30	40	40	50	35	40
4	30	40	35	50	40	30
5	40	50	45	40	45	40
6	40	50	35	45	55	40
7	40	40	30	45	35	40
8	20	35	30	30	35	25
9	30	30	35	25	50	35
10	40	40	30	30	40	30
$\bar{x}(n=10)$	34	42,5	35	42	42,5	35,5
s_x	7,0	7,2	5,3	11,8	7,2	5,5
$s_{\bar{x}}$	2,2	2,3	1,6	3,7	2,3	1,7
V_k	20,6	16,2	15,0	28,2	16,7	15,5

KREATININ (mg/100ml)

Tier	Zeit							
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
3	0,7	1,1	1,1	1,1	1,0	1,0	1,1	0,9
4	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
5	0,7	0,4	1,1	0,7	0,9	0,4	0,8	0,7
6	0,9	1,0	0,8	1,0	0,7	0,7	1,0	0,8
7	0,9	0,8	0,7	0,8	0,8	0,6	0,3	0,9
8	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
9	0,6	0,11	0,9	1,0	1,0	0,9	1,0	0,9
$\bar{x}$	0,57	0,66	0,68	0,69	0,66	0,54	0,63	0,63
s_x	0,34	0,45	0,43	0,42	0,39	0,36	0,44	0,37
$s_{\bar{x}}$	0,13	0,17	0,16	0,16	0,15	0,14	0,17	0,14
v_k	69,53	68,53	62,00	61,54	60,14	66,29	70,97	58,60

BILIRUBIN (mg/100ml)

Tier	Zeit							
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
3	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
4	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
5	0,3	0,1	0,2	0,3	0,2	0,1	0,2	0,5
6	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
7	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2
8	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
9	0,5	0,2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
$\bar{x}$	0,19	0,14	0,16	0,16	0,14	0,13	0,13	0,2
s_x	0,16	0,05	0,05	0,08	0,05	0,05	0,05	0,14
$s_{\bar{x}}$	0,06	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,05
v_k	84,72	37,42	33,00	50,07	37,42	37,94	37,94	70,71

HARNSTOFF (mg/100ml)

	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
3	10	12	15	15	13	13	11	9
4	5	5	7	6	7	7	7	5
5	14	12	12	13	14	14	14	12
6	11	12	12	11	12	16	14	10
7	10	12	11	11	13	15	13	11
8	9	10	12	10	11	13	12	9
9	13	15	14	13	16	18	21	16
$\bar{x}_{(n=7)}$	10,3	11,1	11,8	11,3	12,3	13,6	13,1	10,3
s_x	2,9	3,1	2,5	2,9	2,8	3,4	4,2	3,3
$s_{\bar{x}}$	1,1	1,2	1,0	1,1	1,1	1,3	1,6	1,3
v_k	28,5	27,6	21,5	25,4	22,9	25,1	32,1	32,6

KALZIUM (mval/l)

Zeit	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
Tier								
3	10,4	10,5	10,5	10,3	10,6	10,4	10,3	10,4
4	8,9	10,1	8,4	8,3	9,0	9,0	8,9	7,8
5	8,1	9,9	9,1	8,9	10,3	10,1	10,1	8,7
6	10,2	10,2	10,1	10,0	10,3	10,1	10,2	10,2
7	8,6	7,1	9,5	8,9	8,1	8,1	7,3	9,0
8	9,2	8,3	9,4	9,2	8,7	9,2	9,0	9,0
9	9,6	9,6	9,6	9,8	9,8	10,8	10,6	10,1
$\bar{x}$	9,28	9,38	9,51	9,34	9,54	9,67	9,49	9,31
s_x	0,84	1,23	0,68	0,72	0,95	0,94	1,16	0,95
$s_{\bar{x}}$	0,32	0,46	0,25	0,27	0,36	0,36	0,44	0,35
v_k	9,01	13,14	7,11	7,00	9,95	9,73	12,28	10,00

NATRIUM (meq/l)

	Zeit							
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
Tier								
1	141	143	140	143	145	142	138	144
2	137	142	137	144	134	138	145	144
3	145	142	141	142	145	142	143	144
4	131	139	137	124	136	129	130	129
5	137	143	125	136	137	144	136	131
6	137	141	146	139	138	142	137	139
7	143	139	138	139	138	142	130	139
8	132	130	139	134	131	131	133	134
9	140	141	139	141	142	144	139	143
10	136	135	141	135	133	137	134	131
$\bar{x}$	137,9	139,5	138,3	137,6	137,9	139	136,5	137,8
s_x	4,45	4,11	5,35	5,9	4,81	5,32	5,01	5,05
$s_{\bar{x}}$	1,4	1,3	1,69	1,88	1,52	1,68	1,58	1,91
V_k	3,0	2,0	3,87	4,32	3,49	3,82	3,67	4,0

KALIUM (meq/L)

	Zeit							
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	12 ⁰⁰	15 ⁰⁰	16 ⁰⁰	19 ⁰⁰	1 ⁰⁰	8 ⁰⁰
Tier								
1	4,0	4,1	4,0	3,8	4,2	3,6	3,9	4,5
2	4,5	4,3	4,8	5,2	4,2	4,0	4,5	4,4
3	4,0	3,8	4,7	4,5	4,3	4,6	4,3	4,3
4	3,7	3,6	3,7	3,6	4,1	3,8	3,6	3,5
5	3,9	3,6	3,8	4,8	4,6	4,2	4,0	3,7
6	4,4	4,1	4,2	4,3	3,8	4,8	4,7	4,1
7	4,2	4,2	3,9	4,1	4,4	4,1	4,2	4,4
8	4,0	3,0	4,0	3,6	3,8	4,1	4,4	3,7
9	4,2	4,2	4,0	3,9	4,1	4,4	4,6	4,2
10	4,2	4,1	3,9	3,8	3,9	4,4	4,2	4,1
$\bar{x}$	4,11	3,96	4,1	4,16	4,14	4,2	4,23	4,09
s_x	0,23	0,28	0,37	0,54	0,26	0,36	0,33	0,34
$s_{\bar{x}}$	0,07	0,09	0,12	0,17	0,08	0,11	0,10	0,10
V_k	5,00	7,06	8,97	12,88	6,25	8,62	7,72	8,00

PLASMA GLUCOSE (mg%)

125
100
75



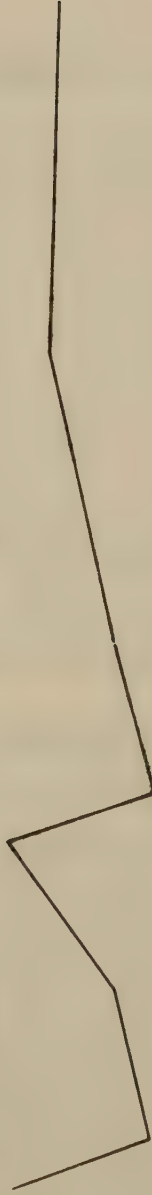
PLASMA INSULIN (μ U/ml)

200
150
100
50
0



FFS (mval/l)

0.5
0.4
0.3
0.2



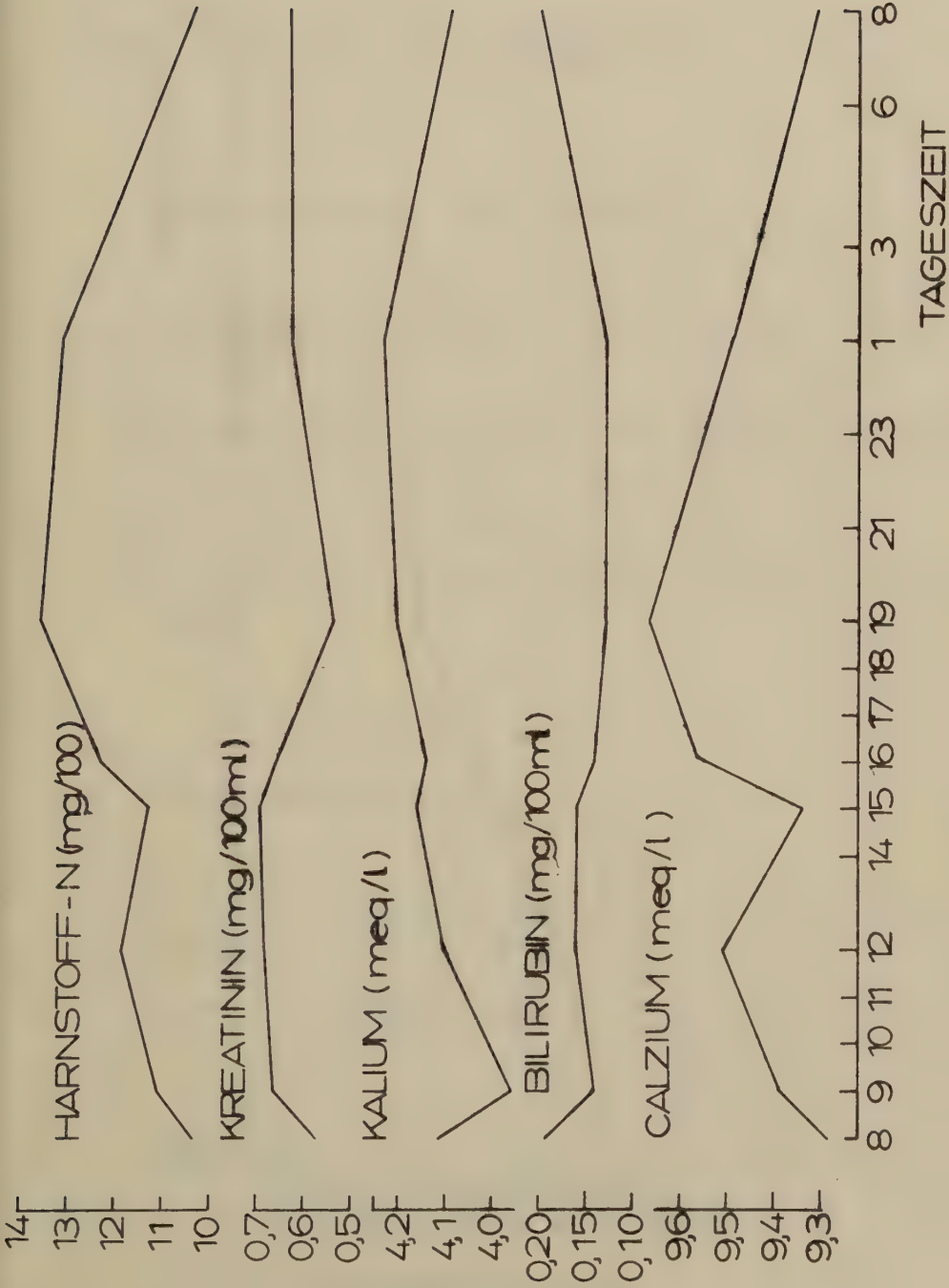
TRIGLYCERIDE (mg/100ml)

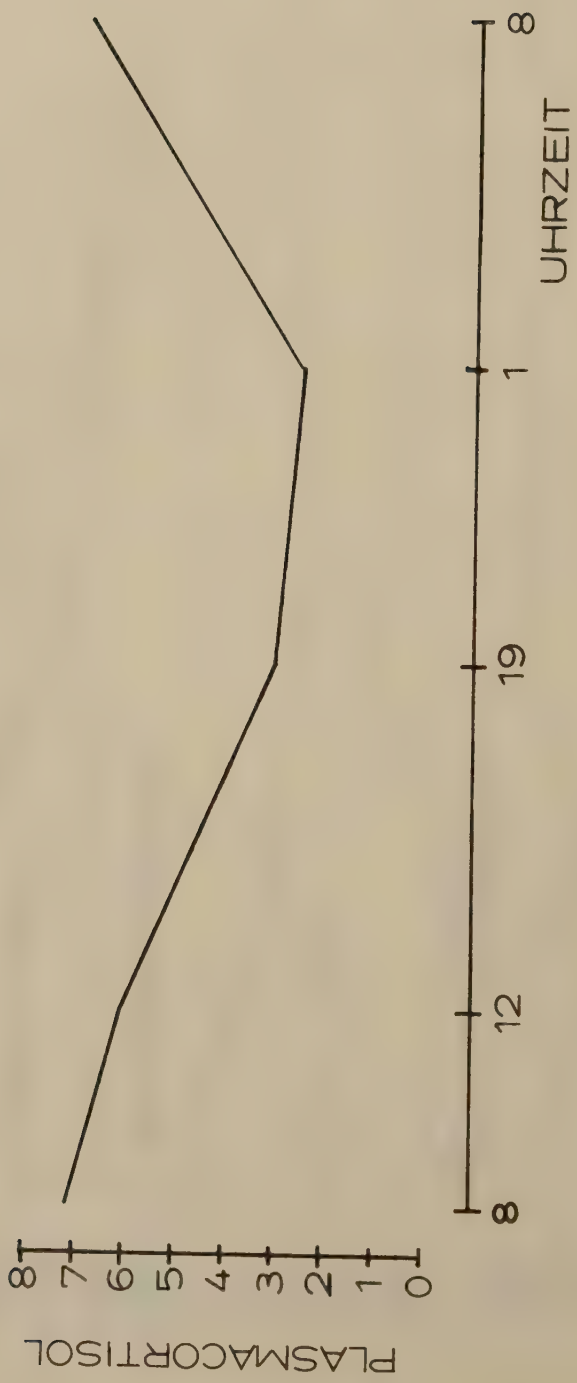
45
40
35
30



8 9 10 11 12 14 15 16 17 18 19 21 23 1 3 6 8

TAGESZEIT





INFUSION VON GLUCOSE 20%

PLASMA GLUCOSE (mg/100 ml)

	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	10 ³⁰	11 ⁰⁰	11 ³⁰
Tier							
45	69	81	155	123	116	153	
47	110	110	200	180	200	195	116
48	80	78	192	166	176	136	180
$\bar{x}$	86,3	89,6	182,3	156,3	164	161,3	148
s_x	21,2	17,7	24,0	29,7	43,3	30,4	45,2
$s_{\bar{x}}$	12,2	10,2	13,9	17,1	25	17,5	32,0
v_k	24,6	19,7	13,2	19,0	26,4	18,8	30,6

PLASMA INSULIN (μ U/ml)

	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	10 ³⁰	11 ⁰⁰	11 ³⁰
Tier							
45	51	54	250	250	103	130	58
47	39	21	250	250	250	250	102
48	41	43	250	250	250	250	214
$\bar{x}$	43,6	41	250	250	201	210	124,6
s_x	6,4	17,6			84,4	69,3	80,4
$s_{\bar{x}}$	3,7	10,1			49	40,0	46,4
v_k	14,7	42,9			42,2	32,9	64,5

12 ⁰⁰	12 ³⁰	13 ⁰⁰	13 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
116	126	118	126	123	57
207	172	172	172	160	71
116	102	120	60	80	52
146,3	133,3	136,6	119,3	121	60
52,5	35,6	30,6	56,3	40,0	9,8
30,3	20,5	17,7	32,5	23,1	5,7
35,9	26,7	22,4	47,2	33,1	16,4

12 ⁰⁰	12 ³⁰	13 ⁰⁰	13 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
108	128	103	76	72	22
130	135	135	129	131	31
221	214	54	56	142	35
153	159	97,3	87	115	29,3
59,9	47,7	40,8	37,7	37,6	6,6
34,6	27,6	23,5	21,7	21,7	3,8
39,1	30,0	41,9	43,3	32,7	22,7

INFUSION VON GLUCOSE 20%

FFS (mval/l)

	Zeit					
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ³⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier						
45	0,56	0,63	0,25	0,16	0,2	0,75
47	0,18	0,22	0,07	0,04	0,04	0,14
48	0,17	0,1	0,04	0,02	0,01	0,16
$\bar{x}$	0,30	0,31	0,12	0,07	0,08	0,35
s_x	0,22	0,28	0,11	0,07	0,1	0,34
$s_{\bar{x}}$	0,12	0,16	0,06	0,04	0,06	0,20
v_k	73,3	87,7	94,6	103	122	99,0

TRIGLYCERIDE (mg / 100 ml)

	Zeit				
	8 ⁰⁰	10 ⁰⁰	12 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier					
45	25	20	20	25	30
47	25	15	15	15	20
48	15	25	20	15	20
$\bar{x}$	21,6	20,0	18,3	18,3	23,3
s_x	5,7	5,0	3,9	5,7	5,7
$s_{\bar{x}}$	3,3	2,8	1,6	3,3	3,3
v_k	26,6	25,0	15,7	31,5	24,7

INFUSION VON GLUCOSE 20%

PLASMA NATRIUM (mval/l)

Tier	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
45	140	139	139	136	141	142	138
47	142	144	138	137	142	143	141
48	143	143	140	143	135	137	139
$\bar{x}$	141,66	142	139	138,66	139,33	140,66	139,33
s_x	1,53	2,64	1,0	3,78	3,78	3,22	1,83
$s_{\bar{x}}$	0,88	1,52	0,57	2,18	2,18	1,86	0,88
v_k	1,08	1,0	0,71	2,73	2,71	2,28	1,09

PLASMA KALIUM (mval/l)

Tier	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
45	3,8	3,8	3,3	3,4	3,4	3,2	3,4
47	3,2	3,5	3,1	3,2	3,6	3,7	3,4
48	3,4	3,7	3,0	3,3	3,0	3,3	3,7
$\bar{x}$	3,46	3,66	3,13	3,3	3,33	3,4	3,5
s_x	0,31	0,15	0,15	0,1	0,31	0,26	0,17
$s_{\bar{x}}$	0,18	0,09	0,09	0,06	0,18	0,15	0,1
v_k	8,81	4,16	4,87	3,03	9,16	7,78	4,94

INFUSION VON GLUCOSE 20 %

Tier	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
	<u>Bilirubin</u>						
45	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1
48	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	<u>Kreatinin</u>						
45	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7	0,6	0,6
48	1,8	0,7	1,4	0,7	0,6	0,8	0,7
	<u>Harnstoff</u>						
45	10	9	6	8	7	4	4
48	9	11	10	8	7	7	8
	<u>Calcium</u>						
45	9,9	9,7	9,8	9,6	9,7	10,0	9,3
48	7,6	8,0	9,0	8,3	7,6	8,7	9,0

INFUSION VON GLUCOSE 10 %

PLASMA GLUCOSE (mg / 100 ml)

	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	10 ³⁰	11 ⁰⁰	11 ³⁰	12 ⁰⁰
Tier							
45	96	96	254	265	254	231	236
47	100	110	170	130	130	120	120
48	100	98	220	126	124	138	133
$\bar{x}$	98,6	101,3	214,6	173,6	169,3	163	164,6
s_x	2,3	7,6	42,2	79,1	73,4	59,6	62,4
$s_{\bar{x}}$	1,3	4,4	24,4	45,7	42,4	34,4	36
v_k	2,3	7,5	19,7	46,5	43,4	36,5	37,0

PLASMA INSULIN (μ U/ml)

	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	10 ³⁰	11 ⁰⁰	11 ³⁰
Tier							
45	36	26	250	250	210	150	250
47	250	250	250	250	250	250	250
48	19	27	200	143	97	59	74
$\bar{x}_{(n=2)}$	27,5	24,5	225	199	153,5	104,5	162
s_x	12,0	2,1	35,3	72,1	79,9	64,3	124,4
$s_{\bar{x}}$	8,5	1,5	25	51	56,5	45,5	88
v_k	43,7	8,6	15,7	36,2	52,0	61,5	76,8

12 ³⁰	13 ⁰⁰	13 ³⁰	14 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
240	204	224	174	174	80
120	114	130	109	109	104
140	140	142	134	120	76
166,6	152,6	165,3	139	134,3	86,6
64,3	46,3	51,1	32,8	34,8	15,1
37,1	26,7	29,5	18,9	20,1	8,7
38,6	30,3	30,9	23,8	25,9	17,5

12 ⁰⁰	12 ³⁰	13 ⁰⁰	13 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
250	200	150	250	250	12
250	250	250	250	210	150
84	80	106	52	47	30
167	140	128	151	148	21
117,4	84,8	31,1	140	143,5	12,7
83,0	60	22	99	101,5	9
70,3	60,6	24,3	92,7	96,6	60,6

INFUSION VON GLUCOSE 10 %

FFS (mval/l)

	Zeit					
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ³⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier						
45	0,34	0,26	0,11	0,07	0,07	0,82
47	0,14	0,15	0,07	0,06	0,03	0,18
48	0,17	0,10	0,04	0,02	0,01	0,16
$\bar{x}$	0,21	0,17	0,07	0,05	0,03	0,38
s_x	0,11	0,08	0,03	0,03	0,03	0,37
$s_{\bar{x}}$	0,06	0,05	0,02	0,01	0,02	0,21
v_k	49,8	48,1	47,8	52,9	83,3	97,0

TRIGLYCERIDE (mg / 100ml)

	Zeit				
	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	12 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier					
45	45	40	40	35	45
47	40	30	40	30	45
48	60	55	45	45	60
$\bar{x}$	48,3	41,6	41,6	36,6	50
s_x	10,4	12,6	2,9	7,6	8,6
$s_{\bar{x}}$	6,0	7,3	1,7	4,4	5,0
v_k	21,5	30,2	6,9	20,8	17,3

INFUSION VON GLUCOSE 10%

PLASMANATRIUM (mval/l)

	Zeit						
Tier	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
45	134	131	132	133	132	134	139
47	143	143	136	137	142	140	137
48	140	139	134	140	139	137	137
$\bar{x}$	139	137,66	134	136,66	137,66	137	137,66
s_x	4,58	6,11	2,0	3,7	5,13	3,0	1,16
$s_{\bar{x}}$	2,64	3,52	1,15	2,13	2,96	1,73	0,67
v_k	3,0	4,43	1,0	2,0	3,72	2,18	0,84

PLASMA KALIUM (mval/l)

	Zeit						
Tier	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
45	3,3	3,9	3,7	3,8	3,6	3,6	4,1
47	4,1	4,0	3,7	3,8	3,8	3,7	4,2
48	4,0	3,8	3,6	3,4	3,2	3,4	3,0
$\bar{x}$	3,8	3,9	3,66	3,66	3,53	3,56	3,76
s_x	0,43	0,1	0,06	0,23	0,3	0,15	0,66
$s_{\bar{x}}$	0,25	0,06	0,03	0,13	0,17	0,09	0,38
v_k	11,0	2,56	1,50	6,3	8,64	4,2	17,67

INFUSION VON GLUCOSE 10%

Tier	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
	<u>Bilirubin</u>						
47	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
48	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	<u>Kreatinin</u>						
47	0,6	0,9	0,1	0,9	1,1	0,5	0,4
0,7	0,7	0,8	0,7	0,7	0,7	0,7	0,5
	<u>Harnstoff</u>						
47	13	14	14	12	11	10	10
48	8	7	7	5	4	4	4
	<u>Kalzium</u>						
47	9,4	9,3	9,3	9,3	9,4	8,2	9,9
48	8,2	7,7	8,6	9,1	8,2	9,0	7,7

INFUSION VON 5%IGER GLUCOSE

PLASMA GLUCOSE (mg/100ml)

Tier	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	10 ³⁰	11 ⁰⁰	11 ³⁰
45	90	97	209	180	140	115	110
47	108	95	130	110	120	130	118
48	88	81	142	161	140	144	127
$\bar{x}$	95,3	91	160,3	150,3	133,3	129,6	118,3
s_x	11,0	8,7	42,6	36,2	11,5	14,5	8,5
$s_{\bar{x}}$	6,3	6,0	24,6	20,9	6,7	8,4	4,9
v_k	11,5	9,6	26,5	24,1	8,6	11,2	7,2

PLASMA INSULIN (μ U/ml)

Tier	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	9 ³⁰	10 ⁰⁰	10 ³⁰	11 ⁰⁰	11 ³⁰
45	34	38	250	250	93	43	73
47	197	201	250	250	250	250	250
48	38	48	170	250	94	88	63
$\bar{x}_{(n=2)}$	36	43	210		93,5	65,5	68
s_x	2,8	7,1	56,5		0,7	31,8	7,1
$s_{\bar{x}}$	2,0	5,0	40,0		0,5	22,5	5,0
v_k	7,8	16,4	26,9		0,8	48,6	10,4

12 ⁰⁰	12 ³⁰	13 ⁰⁰	13 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
133	124	130	132	124	93
113	117	115	105	105	50
127	117	115	111	107	81
124,3	119,3	121	116	112	71,3
10,3	4,0	10,4	14,2	10,4	18,5
5,9	2,3	6,0	8,2	6,0	10,7
8,2	3,4	8,6	12,2	9,3	25,9

12 ⁰⁰	12 ³⁰	13 ⁰⁰	13 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
99	108	40	34	75	20
250	250	250	67	128	75
85	63	250	250	125	4
92	85,5	145	142	100	12
9,9	31,8	148	152,7	35,4	11,3
7,0	22,5	105	108	25,0	8,0
10,8	37,2	102,4	107,5	35,3	94,3

INFUSION VON 5%IGER GLUCOSE

FFS (mval/l)

	Zeit					
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ³⁰	12 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier						
45	0,42	0,42	0,23	0,14	0,12	0,66
47	0,09	0,09	0,05	0,05	0,04	0,32
48	0,26	0,35	0,29	0,13	0,11	0,54
$\bar{x}$	0,26	0,29	0,19	0,11	0,09	0,51
s_x	0,16	0,17	0,13	0,05	0,04	0,17
$s_{\bar{x}}$	0,09	0,10	0,07	0,03	0,02	0,10
V_k	64,3	60,6	65,7	46,2	48,4	34,0

TRIGLYCERIDE (mg / 100ml)

	Zeit				
	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	12 ³⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier					
45	30	25	20	25	20
47	35	25	25	20	20
48	20	20	15	20	20
$\bar{x}$	28,3	23,3	20	21,6	20
s_x	7,6	2,9	5,0	2,8	
$s_{\bar{x}}$	4,4	1,6	2,8	1,7	
V_k	12,4	12,4	25,0	13,3	

INFUSION VON 5%IGER GLUCOSE

PLASMANATRIUM (mval/l)

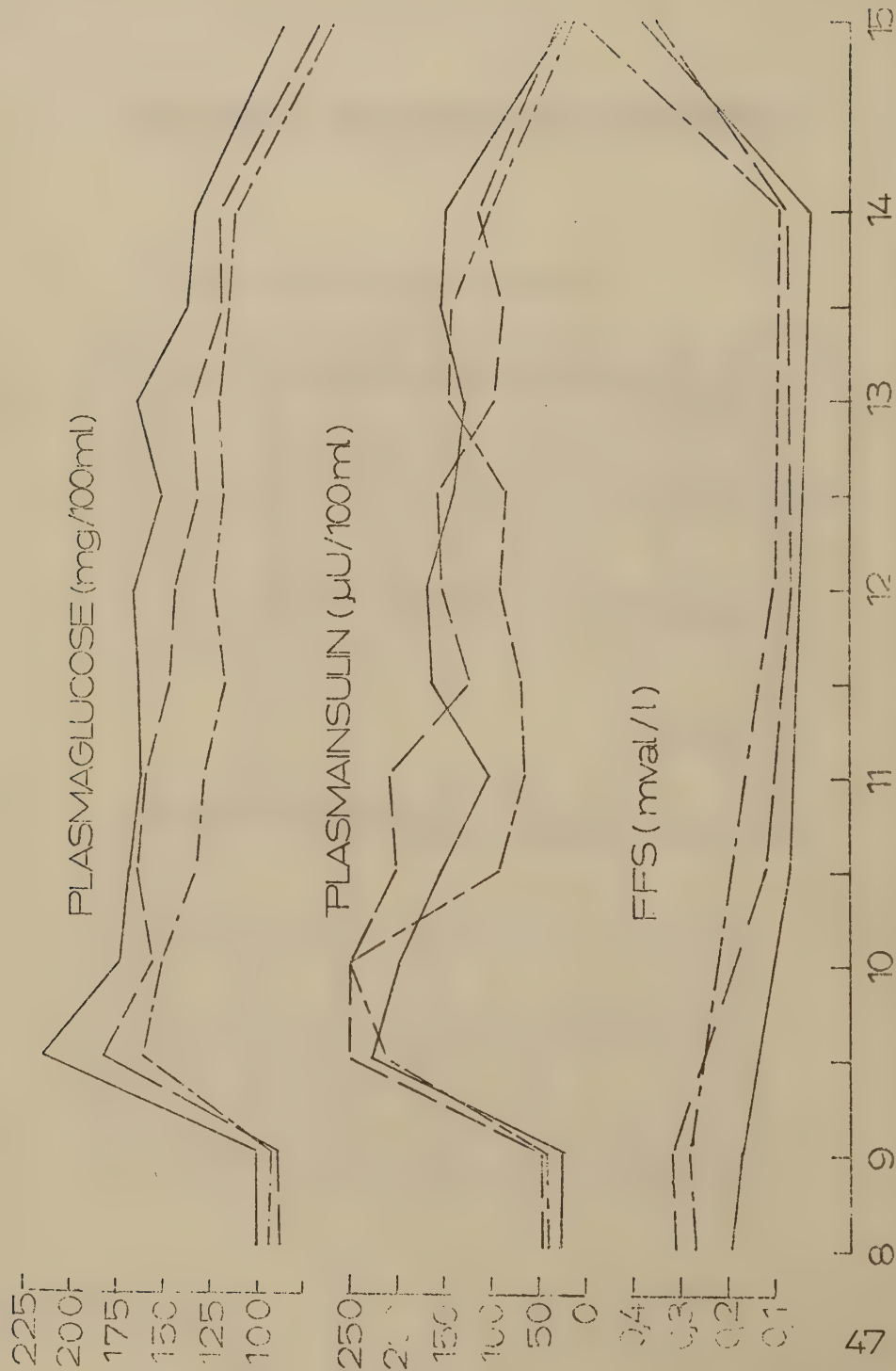
	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier							
45	139	139	136	134	133	132	133
47	146	147	142	141	147	144	147
48	145	144	130	132	130	124	132
$\bar{x}$	143,33	143,33	136,0	135,66	136,66	133,33	137,33
s_x	3,78	4,12	6,0	4,86	9,07	10,09	8,42
$s_{\bar{x}}$	2,18	2,38	3,46	2,8	5,23	5,83	4,66
v_k	2,64	2,0	4,41	3,0	6,63	7,00	6,0

PLASMAKALIUM (mval/l)

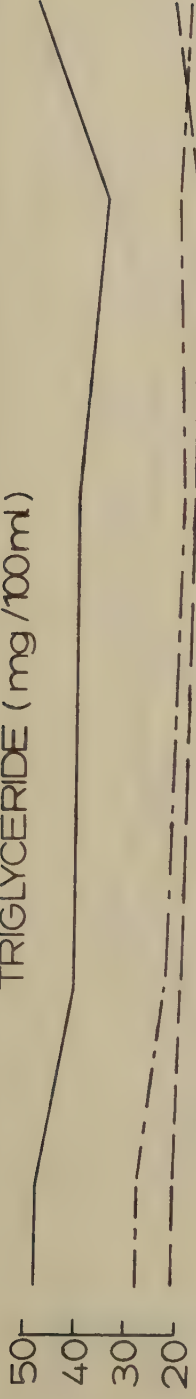
	Zeit						
	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier							
45	3,8	3,8	3,2	3,0	3,2	3,4	3,5
47	4,4	4,1	3,8	3,8	3,9	4,2	3,7
48	3,9	4,5	3,0	3,3	3,5	3,7	3,6
$\bar{x}$	4,03	4,13	3,33	3,36	3,53	3,76	3,6
s_x	0,32	0,33	0,41	0,4	0,35	0,40	0,1
$s_{\bar{x}}$	0,18	0,20	0,24	0,23	0,2	0,23	0,06
v_k	7,97	8,49	12,5	12,0	9,0	10,0	2,0

INFUSION VON 5%IGER GLUCOSE

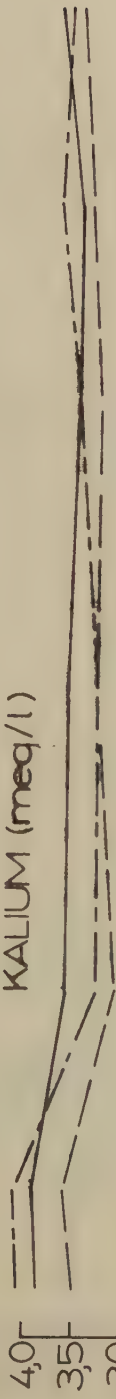
Zeit	8 ⁰⁰	9 ⁰⁰	10 ⁰⁰	11 ³⁰	13 ⁰⁰	14 ⁰⁰	15 ⁰⁰
Tier	<u>Bilirubin</u>						
45	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2
48	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
	<u>Kreatinin</u>						
45	1,0	0,6	1,0	0,9	0,6	1,1	0,9
48	1,0	1,2	1,0	0,8	0,7	0,7	0,6
	<u>Harnstoff</u>						
45	7	7	6	5	5	4	4
48	9	11	7	6	6	5	5
	<u>Kalzium</u>						
45	8,5	9,0	9,1	7,9	9,0	8,8	8,2
48	10,0	11,5	7,5	7,6	7,9	6,8	7,2



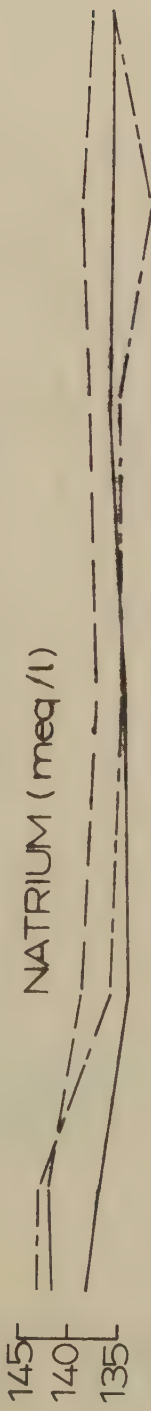
TRIGLYCERIDE (mg/100ml)



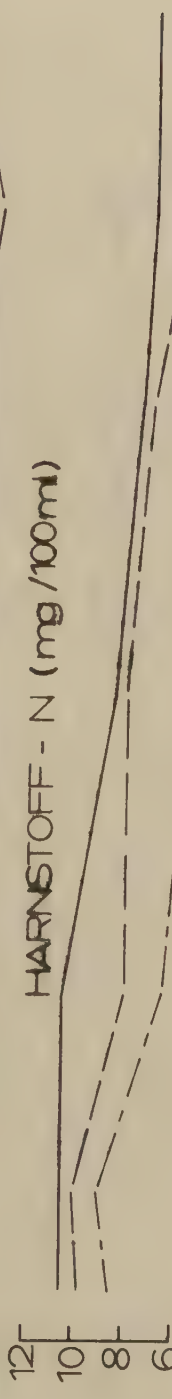
KALIUM (meq/l)



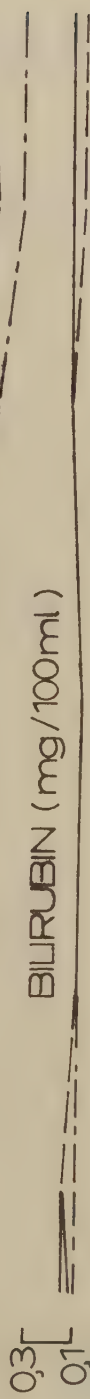
NATRIUM (meq/l)



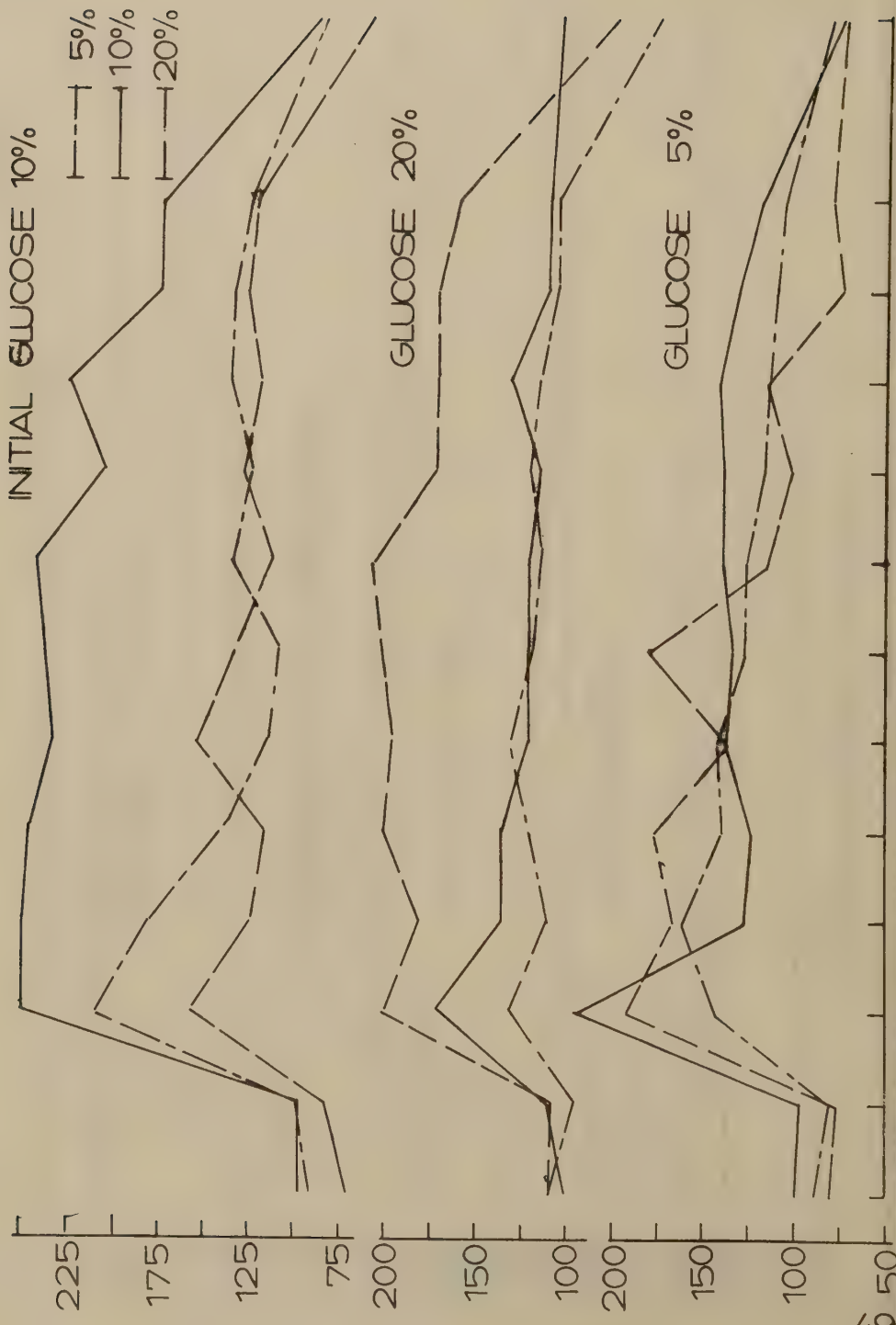
HARNSTOFF - N (mg/100ml)



BILIRUBIN (mg/100ml)



UHRZEIT



LITERATUR

1. APARITIO, N.J., PUCHULU, F.E., GAGLIARDIONO, J.J.,
Circadian variations of the blood glucose, plasma
insulin and human growth hormone levels in response
to an oral glucose load in normal subjects.
Diabetes 23, 132-137, 1974
2. BARTER, P.J., CARROLL, K.F., NESTEL, F.J.,
Diurnal fluctuations in triglyceride, free fatty
acids, and insulin during sucrose consumption and
insulin infusion in man.
J. Clin. Invest., 50, 583-591, 1971
3. BERKOWITZ, D.,
Glucose tolerance, free fatty acids, and serum
insulin responses in patients with c rrhosis.
New Series, Oct. 1969
4. BRECH, W.J., GORDON, E.S.,
Die physiologische Rolle des Fettgewebes.
Klin.Wschr. 18, 905, 1967
5. BUCKLE, R.M., BECK, J.C.,
Influence of glucose on fatty acid mobilising
activities of epinephrine, ACTH, and growth
hormone in vitro.
Metabolism Clin. Exptl. 11, 235, 1962
6. BUTTERFIELD, W.J.H., HANLEY, T., WHICHELOW, M.J.
Peripheral metabolism of glucose and free fatty
acids during oral glucose tolerance test.
Metabolism 8, 851-856, 1965

7. CSORBA, T.R., MATSUDI, I., KALANT, N.,
Effects of insulin and diabetes on flux rates of
plasma glucose and free fatty acids.
Metabolism 15, 262, 1966
8. DAHME, E.,
Das Schwein, ein Versuchstier für experimentelle
Arterioskleroseforschung.
Z. ges. exp. Med. 145, 305-311, 1968
9. DAHME, E., KALICH, J., KAISER, E.,
Studie zur Arteriosklerosegenese beim Hanford
Miniaturschwein unter normalen und experimentellen
Bedingungen.
Atherosclerosis 14, 153-168, 1971
10. DOLE, V.P.,
A relation between non-esterified fatty acids in
plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35, 150, 1956
11. ESTES, E.H., BOGDONOFF, M.D., FRIEDBERG, S.J.,
The effect of insulin on non-esterified fatty acid
release from human leg.
J. Clin. Invest. 38, 2131, 1959
12. FREINKEL, N., MAGER, M., VINNICK, L.,
Cyclicality in the interrelationships between plasma
insulin and glucose during starvation in normal
young men.
J. Lab. Clin. Med. 71, 171-174, 1968

13. FRIEDRICH, G.,
Schweine als Versuchstiere in der humanmedizinischen
Forschung.
Dtsch. Ges. Wes. 23, 1143-1148, 1968
14. GAGLIARDINO, J.J., HERN'ANDES, R.E.,
Circadian variation of the serum glucose and immuno-
reactive insulin levels.
Endocrinology 88, 1532-1534, 1971
15. GRIES, F.A., BERGER, M., OBERDISSE, K.,
Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des
Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro.
Diabetologia 4, 262-267, 1968
16. HALES, C.N., RANDLE, P.J.,
Immunoassay of insulin by isotope dilution.
Biochem. J. 84, 79, 1962
17. HANSEN, A.P., JOHANSEN, K.,
Diurnal patterns of blood glucose, serum free fatty
acids, insulin, glucagon and growth hormone in
normals and juvenile diabetics.
Diabetologia 6, 27-33, 1970
18. HAVEL, R.J.;
Early effects of fasting and of carbohydrate
ingestion on lipids and lipoproteins of serum in man.
J. Clin. Invest. 36, 855, 1957
19. HEUCKENKAMP, P.U., ZÖLLNER, N.,
Glucoseverwertung bei parenteraler Zufuhr.
Dtsch. Ges. f. Ernährung, Band 18, 1970

20. HEUCKENKAMP, P.U., MAIER, P., MAIER, K.E.,
ZÖLLNER, N.,
Plasmaglucose- und -insulinspiegel unter mehr-
stündiger Glucoseinfusion bei Stoffwechselgesunden
und Patienten mit asymptomatischem Diabetes.
Verh. d. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 384-387, 1970
21. HEUCKENKAMP, P.U., ZÖLLNER, N.,
Über das Verhalten von Galaktose, Glucose, Insulin
und der freien Fettsäuren im Plasma sowie der re-
nalen Ausscheidung von Galaktose und Glucose wäh-
rend mehrstündiger Galaktoseinfusion beim Menschen.
Z. ges. exp. Med. 153, 136-149, 1970
22. HEUCKENKAMP, P.U., MARSHALL, M., KUCHLBAUER, K.,
ZÖLLNER, N.,
Über das Verhalten der freien Fettsäuren und Tri-
glyceride, des Cholesterins und Kaliums, sowie des
Insulins im Plasma während langdauernder, intra-
venöser Glucosezufuhr bei stoffwechselgesunden
Menschen.
Infusionstherapie 1, 43-47, 1973
23. HO, S.J., HO, R.J., MENG, H.C.,
Comparison of heparin release and epinephrine
sensitive lipases in adipose rat.
Amer. J. Physiol. 212, 284, 1967
24. JAHNKE, K., GRIES, F.A.,
Endokrine Regulation des Fettstoffwechsels.
Med. u. Ernährung 6, 77,
25. JONES, D.P., ARLY, R.A.,
Effects of insulin on triglyceride and free fatty
acid metabolism in man.
Metab. Clin. Exp. 4, 1287, 1965

26. KUCHLBAUER, K.,
Über das Verhalten von Glucose, Insulin, nicht ver-
esterten Fettsäuren, Triglyceriden und Kalium während
langdauernder, konstanter, parenteraler Glucosezufuhr
bei stoffwechselgesunden Menschen.
Inaug. Diss., München, 1971
27. KUSHINSKY, G., LÜLLMANN, H.,
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
28. LYDTIN, H., PIEPER, M., KUSUS, T., SCHNELLE, K.,
ZÖLLNER, N.,
Die Implantation von Verweilkathetern in die Vena
portae, vena cava, den rechten Vorhof und in den
Magen des Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 149, 279-282, 1969
29. MAGEE, D.F., HONG, S.S.,
Studies on pancreatic physiology in pigs.
In: Swine in biochemical research, p. 109,
Seattle, USA
30. MALHERBE, C., DE GASPARO, M., DE HERTOOGH, R.,
Circadian variations of blood sugar and plasma
insulin levels in men.
Diabetologia 5, 397-404, 1969
31. MARSHALL, M., SCHUCKERT, G., SPRANDEL, V.,
ZÖLLNER, N.,
Zirkadiane Schwankungen von Plasmaglukose und
Insulin beim jungen Miniaturschwein.
Zbl. Vet. Med. 20, 382-387, 1973
32. MARSHALL, M., LYDTIN, H., KRAWIETZ, W., HAGEN, R.,
SCHUCKERT, G., HESS, H., ZÖLLNER, N.,
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experi-

mentellen Medizin.

Res. exp. Med. 157, 300-316, 1972

33. MARSHALL, M., LYDTIN, H., KRAWIETZ, W., SCHUCKERT, G.,
LOHMÖLLER, R., ZÖLLNER, N.,
Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am Miniatur-
schwein.
Zbl. Vet. Med. 19, 214, 1972
34. MARSHALL, M., SPRANDEL, V., SCHMIDT, G., ZÖLLNER, N.,
Verhalten von Blutglucose und Insulin unter pro-
trahierten, oralen Glucosegaben.
V. Dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 630-634, 1971
35. MILES, L.E., JOHNSON, B.F.,
Effect of cortisol on the insulin response to
intravenous glucose.
Amer. J. Med. Sci. 266, 441-446, 1973
36. PASTERNAK, A., KUHLBAECK, B.,
Diurnal variations of serum and urine creatine
and creatinine.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 27, 1-7, 1971
37. PFEIFFER, E.F.,
Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I
Pathophysiologie und Klinik
Lehmann Verlag, München, 1968
38. RANDLE, P., jr., HALES, C.N., GARLAND, P.B.,
NEWSHOLME, E.A.,
The glucose fatty acid cycle.
Lancet I, 785, 1963

39. REICHLING, G.H. et al.
Alternate day corticosteroid therapy.
Arch. Derm. 83, 980, 1961
40. RIGAS, A.N., BITTLES, A.H., HADDEN, D.R.,
MONTGOMERY, D.A.D.,
Circadian variations of glucose, insulin, and
free fatty acids during long-term use of oral
hypoglycaemic agents in diabetes mellitus.
Brit. med. J. 4, 25-28,
41. ROBINSON, D.S.,
The effect of changes in nutritional state on
the lipolytic activity of rat adipose tissue.
J. Lipid Res. 1, 332, 1960
42. SAILER, S., SANDHOFER, F., BOLZANO, K.,
BRAUNSTEINER, H.,
Über den Einfluß der Glucose auf den Umsatz
der freien Fettsäuren des Plasmas, die Einbau-
rate der freien Fettsäuren in Plasmatriglyceride
und die Wirkung von Noradrenalin auf diese Stoff-
wechselgrößen beim Menschen.
Klin. Wschr. 45, 918, 1967
43. SAILER, S., SANDHOFER, F., BOLZANO, K.,
BRAUNSTEINER, H.,
Triglyceridspiegel und Insulinkonzentration im
Plasma nach oraler Glucosegabe bei Patienten mit
primärer kohlenhydratreduzierter Hypertriglycerid-
ämie.
Schweiz. Med. Wschr. 98, 1512, 1968

44. SANWALD, R., WAGENER, H.,
Enzyme des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoff-
wechsels in Gefäßen des Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 145, 353, 1968
45. SCHULZ, F., RETIENE, K.,
Tierexperimentelle und klinische Befunde bei thera-
peutischer Anwendung von Corticosteroiden zu ver-
schiedenen Tageszeiten.
Klin. Wschr. 49, 100-105 (1971)
46. SCRIBA, P.C., SCHWARZ, K., HOFMANN, G.G.,
Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des
Diabetes mellitus.
Dtsch. Med. Wschr. 91, 753, 1966
47. VAUGHAM, M., BERGER, J.E., STEINBERG, D.,
Hormone sensitive lipase and monoglyceride
lipase activities in adipose tissue.
J. Biol. Chem. 239, 401, 1964
48. VRIES, J., VAN DER,
Immunoassay of cortisol with cortisol-antibody
precipitate.
Acta Endocrinologica 38, 399, 1961
49. ZÖLLNER, N., TACCONI, M.,
Über die Konzentration einiger Lipide in Serum
und Organen des Miniaturschweines und ihre Ab-
hängigkeit vom Alter des Tieres.
Z. ges. exp. Med. 145, 326, 1968
50. ZÖLLNER, N., HEUCKENKAMP, P.U.,
Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel,
Ausscheidung und Verwertung von Glucose während
mehrstündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechsel-
gesunden und Patienten mit asymptomatischem Diabetes.
Z. ges. exp. Med. 153, 112-130, 1970.

Lebenslauf

Am 12. Mai 1949 wurde ich als Sohn des Universitätsprofessors Dr. med. Josef Schuck und seiner Ehefrau Erika, geb. Breitenbach, in München geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich die Volksschule an der Schwanthalerstraße in München, anschließend das Albert-Einstein-Gymnasium in München, wo ich 1968 das Abitur ablegte. Im Oktober 1968 begann ich das Studium der Humanmedizin an der Universität München, machte 1970 das Vorphysikum, 1971 das Physikum und legte von März bis Juli 1974 das medizinische Staatsexamen an der Universität München ab.

